

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-045660

(43)Date of publication of application : 17.02.1998

(51)Int.Cl.

C07C 49/185
 C07C 45/57
 C07C 49/258
 C07C 49/355
 C07C 49/583
 C07C 49/86
 // C07D307/33
 C07D309/32

(21)Application number : 08-224516

(71)Applicant : TOYOTAMA KORYO KK

(22)Date of filing : 07.08.1996

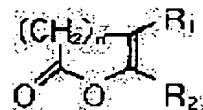
(72)Inventor : FUKAWA HIDEMICHI
 CHIBA MITSUO
 MURAKAMI RURIKO

(54) PRODUCTION OF KETOALDEHYDE

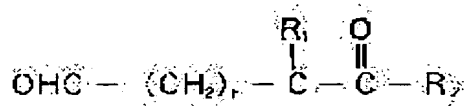
(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a method for producing a ketoaldehyde, enabling to obtain the ketoaldehyde useful as an intermediate in the fields of medicines, perfumes, etc., in a high yield by simple operations by reducing a specific unsaturated lactone with a metal hydride reducing agent.

SOLUTION: (A) A compound of formula I [R₂ is (substituted) (un)saturated hydrocarbon group, a (substituted) alicyclic hydrocarbon group, a (substituted) aromatic hydrocarbon group; R₁ is H, R₂; (n) is 1-3] is reduced with (C) a metal hydride reducing agent such as diisobutylaluminum hydride or sodium dimethoxyethoxyaluminum hydride in (B) an organic solvent such as toluene, tetrahydrofuran or n-hexane e.g. in an inert atmosphere at a temperature of -20 to -78° C to obtain the objective compound of formula II.



I



II

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

06.08.2003

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-45660

(43)公開日 平成10年(1998)2月17日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C	49/185	8114-4H	C 0 7 C	49/185
	45/57	8114-4H		45/57
	49/258	8114-4H		49/258
	49/355	8114-4H		49/355
	49/583	8114-4H		49/583

審査請求 未請求 請求項の数 3 F D (全 5 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平8-224516

(22)出願日 平成8年(1996)8月7日

(71)出願人 000241278

豊玉香料株式会社

東京都中央区日本橋蛸殻町1丁目14番5号

(72)発明者 府 川 秀 道

静岡県三島市若松町4395-6

(72)発明者 千 葉 三 男

神奈川県小田原市中村原329-3 グリー
ンハイツ205号

(72)発明者 村 上 留 理 子

神奈川県南足柄市岩原47 ルミエール諸木
島205号

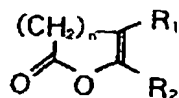
(74)代理人 弁理士 斎藤 栄一 (外1名)

(54)【発明の名称】 ケトアルデヒドの製造方法

(57)【要約】 (修正有)

【課題】 医薬産業、香料産業等において有用な中間体として用いられるケトアルデヒドを簡便な操作で高収率で製造する方法を提供する。

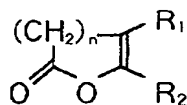
【解決手段】 一般式(化1)(式中、R₁ は水素原子、飽和炭化水素基、不飽和炭化水素基、脂環式炭化水素基または芳香族炭化水素基であり、それらは置換されていてもよく、R₂ は飽和炭化水素基、不飽和炭化水素基、脂環式炭化水素基または芳香族炭化水素基であり、それらは置換されていてもよく、またnは1~3の整数である。)で表される不飽和ラクトンを、有機溶媒中で、金属水素化物還元剤を用いて還元することからなるケトアルデヒドの製造方法。



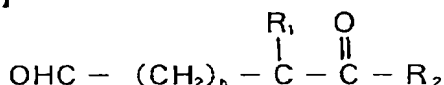
【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(化1)(式中、 R_1 は水素原子、飽和炭化水素基、不飽和炭化水素基、脂環式炭化水素基または芳香族炭化水素基であり、それらは置換されていてもよく、 R_2 は飽和炭化水素基、不飽和炭化水素基、脂環式炭化水素基または芳香族炭化水素基であり、それらは置換されていてもよく、また n は1~3の整数である。)で表される不飽和ラクトン、有機溶媒中で、金属水素化物還元剤を用いて還元することを特徴とする一般式(化2)(式中、 R_1 、 R_2 及び n は上記の通りである)で表されるケトアルデヒドの製造方法。

【化1】

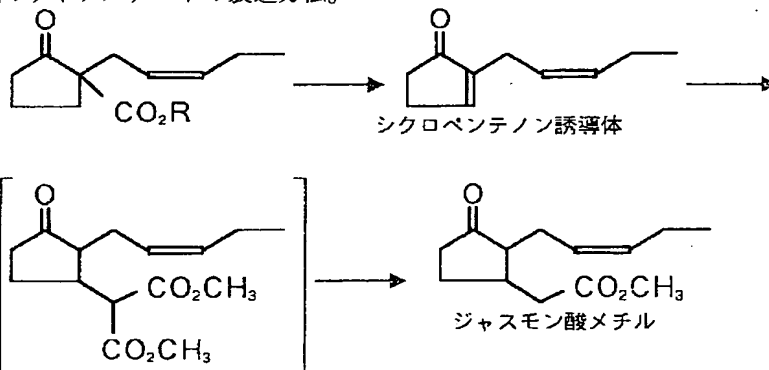


【化2】



【請求項2】 金属水素化物還元剤がジイソブチルアルミニウムハイドライドまたはナトリウムジメトキシエトキシアルミニウムハイドライドである請求項1記載のケトアルデヒドの製造方法。

【請求項3】 有機溶媒がトルエン、テトラヒドロフラン、 n -ヘキサン或いはそれらの2種以上の混合物である請求項1又は2記載のケトアルデヒドの製造方法。*



【0006】 また、医薬の分野におけるプロスタグランジンの合成に際してもシクロペンテノン誘導体を中間体とする多くのルートが検討されている。従って、下記の反応系統図に示すようにシクロペンテノン誘導体、シクロヘプテノン誘導体の製造中間体となるケトアルデヒドの合成方法も医薬産業、香料産業等の分野に於いて重要である：

【0007】

【化5】

* 【発明の詳細な説明】

【0001】

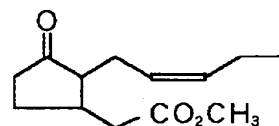
【発明の属する技術分野】 本発明は医薬産業、香料産業等において重要な中間体となるケトアルデヒドの製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】 シクロペンテノン誘導体及びシクロヘプテノン誘導体は医薬産業、香料産業等において有用な中間体である。例えば構造式

【0003】

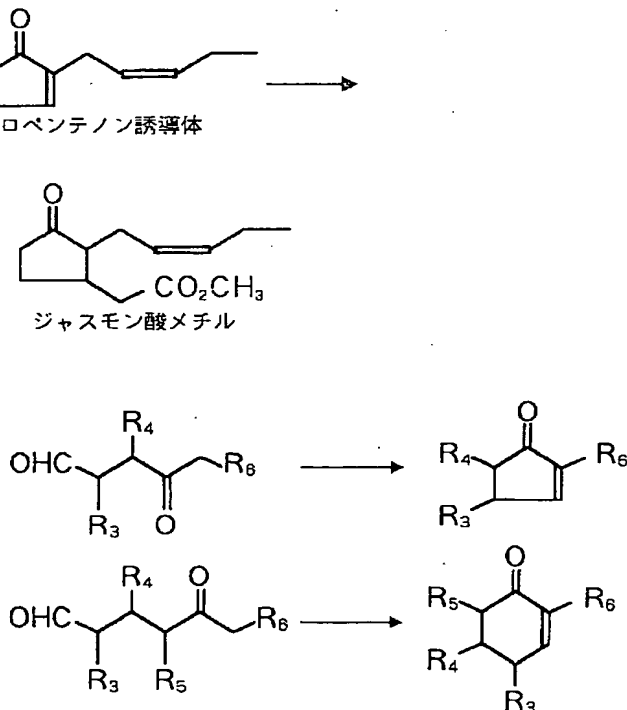
【化3】



【0004】 で表されるジャスモン酸メチルはシスージャスモン、ジャスミンラクトン等と共にジャスミンの花の重要な香気成分の一つとして知られている。現在、このジャスモン酸メチルは下記の反応系統図に示すようにシクロペンテノン誘導体を中間体として製造されている：

【0005】

【化4】



【0008】 4-ケトアルデヒドの一般的な合成方法としては、アルデヒドのエナミンを α -プロモケトンでアルキル化する方法、 γ -オキソスルホンアセタールとカルボン酸エステルとを低温で反応させる方法等が知られ

ている。しかしながら、通常のエナミン合成に利用されているアミンを使つてのエナミンのアルキル化による方法では、目的の4-ケトアルデヒドの収率は低いため、4-ケトアルデヒドを実用的な収率で得るためには、エナミンの合成に利用するアミンを高いアルキル基のものとする必要がある等の問題点がある。また、 γ -オキソスルホンアセタールとカルボン酸エステルとの反応では、反応後に脱スルホン工程及びアセタールの加水分解工程の二工程が必要であり、脱スルホン工程ではナトリウムアマルガムでの処理が必要となる等の問題点がある。また、5-ケトアルデヒドの一般的な合成方法としては、2-アルキル-2-リチオ-1, 3-ジチアンに β -クロロプロピルアルデヒドのアセタール等を作用させる方法等がある。

【0009】しかしながら、上記の何れの方法もいくつかのシントンを最終目的物まで保護基で保護しておいて、合成後にその保護基を取り除いている。このように保護、脱保護を含むいくつかの工程を経ることは工業的製造に際して不利となる。また、ジイソブチルアルミニウムハイドライド等のような金属水素化物還元剤を用いてケト酸（ケト酸エステル）のカルボン酸（エステル）部分だけを選択的に還元することができればケトアルデヒドは容易に合成することができるが、現実には極めて困難である。また、ケト酸（ケト酸エステル）のケトン部分だけを選択的に保護することも困難である。

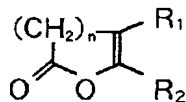
【0010】本発明は、このような従来技術の有する課題に鑑みてなされたものであり、本発明の目的は、医薬産業、香料産業等において有用な中間体として用いられるケトアルデヒドを簡便な操作で高収率で製造する方法を提供することにある。

【0011】

【課題を解決するための手段】本発明者は、一般式（化6）

【0012】

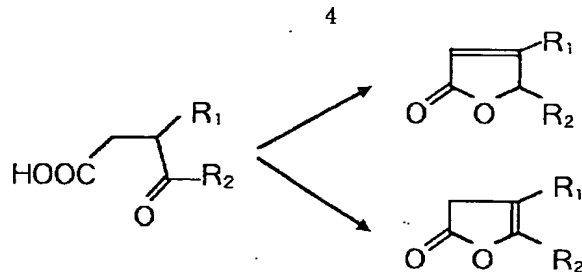
【化6】



【0013】（式中、 R_1 は水素原子、飽和炭化水素基、不飽和炭化水素基、脂環式炭化水素基または芳香族炭化水素基であり、それらは置換されていてもよく、 R_2 は飽和炭化水素基、不飽和炭化水素基、脂環式炭化水素基または芳香族炭化水素基であり、それらは置換されていてもよく、 n は1, 2または3の整数である。）で表される不飽和ラクトンがケト酸から容易に得られることを先に見だし、先の国際精油会議において報告した。その反応系統図は下記の通りである：

【0014】

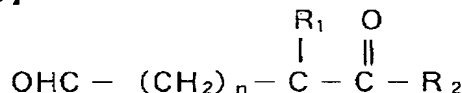
【化7】



【0015】上記の一般式（化6）で表される不飽和ラクトンはケト酸のケトン部分だけが選択的に保護された化合物と考えられ、従って、通常困難であったケト酸のカルボン酸部分の選択的還元反応に利用可能な原料となる。即ち、本発明は、上記の一般式（化6）で表される不飽和ラクトンを、有機溶媒中で、金属水素化物還元剤を用いて還元することを特徴とする一般式（化8）

【0016】

【化8】



【0017】（式中、 R_1 、 R_2 及び n は上記の通りである）で表されるケトアルデヒドの製造方法である。

【0018】

【発明の実施の形態】本発明で用いる一般式（化6）の不飽和ラクトンにおいて、 R_1 は水素原子；直鎖状アルキル基、分岐状アルキル基等の飽和炭化水素基；アルケニル基、アルキニル基等の不飽和炭化水素基；シクロアルキル基等の脂環式炭化水素基；またはアリール基等の芳香族炭化水素基であり、それらは置換されていてもよい。また、 R_2 は直鎖状アルキル基、分岐状アルキル基等の飽和炭化水素基；アルケニル基、アルキニル基等の不飽和炭化水素基；シクロアルキル基等の脂環式炭化水素基；またはアリール基等の芳香族炭化水素基であり、それらは置換されていてもよい。

【0019】本発明においては有機溶媒として本発明の製造方法に悪影響を及ぼさない種々の有機溶媒、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素化合物、テトラヒドロフランまたは n -ヘキサン、 n -ヘプタン等の直鎖状飽和炭化水素化合物或いはそれらの2種以上の混合物を用いることができ、好ましくはトルエン、テトラヒドロフラン、 n -ヘキサン或いはそれらの2種以上の混合物を用いることができる。本発明においては有機合成反応において金属水素化物還元剤として公知の種々の金属水素化物還元剤を用いることができ、好ましくはジイソブチルアルミニウムハイドライドまたはナトリウムジメトキシエトキシアルミニウムハイドライドを用いることができる。

【0020】本発明の製造方法は、好ましくは、例えば次のようにして実施される。不飽和ラクトンの溶液を不活性雰囲気下、 $-20 \sim -78^\circ\text{C}$ に維持しながら、これに金属水素化物還元剤及び有機溶媒を徐々に滴下し、反

応を完了させる。その後、有機層を分離し、洗浄して目的の生成物を得る。

【0021】

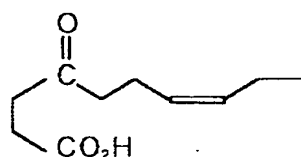
【実施例】

実施例1

構造式

【0022】

【化9】

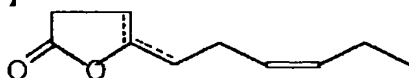


M.W 184.23

【0023】で表されるケト酸29.48g (160mmol)、酢酸イソプロペニル32g (320mmol)、p-トルエンスルホン酸0.285g (1.5mmol) 及びトルエン350mlの混合溶液をフラスコに仕込み、還流下で約1時間攪拌した。この混合反応物を飽和食塩水600mlで洗浄し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液600mlで洗浄し、更に飽和食塩水600mlで二回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。次いで有機層から溶媒を留去し、その残渣27.48gから減圧蒸留(80~90℃/3mmHg)により構造式

【0024】

【化10】



M.W 166.21

【0025】で表される透明油状の(7z)-3,7-デカジエン-4-オリドと(7z)-4,7-デカジエン-4-オリドとの混合物を23.7g (142.6mmol) 得た。収率は89%であった。

【0026】上記の(7z)-3,7-デカジエン-4-オリドと(7z)-4,7-デカジエン-4-オリドとの混合物3.32g (20mmol) とペンタン40mlとの混合溶液をアルゴン雰囲気下で攪拌し、-35~-45℃の温度範囲を保ちながら、ジイソブチルアルミニウムハイドライドのn-ヘキサン溶液(0.93mol/L)を20~25分かけて143ml (40mmol) 滴下した。滴下終了後、同温度で2時間攪拌した。この反応混合物に2%シュウ酸二水和物約200mlを添加して酸性にし、室温で約30分攪拌した。エーテル100mlで抽出し、次いでエーテル100mlと2%シュウ酸二水和物約100mlとの混合物で抽出し、この有機層を飽和食塩水200mlで二回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。次いで有機層から溶媒を留去して黄色油状物残渣2.36gを得た。そ

(4)

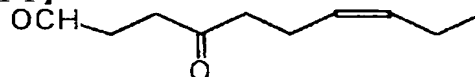
特開平10-45660

6

の沸点は87~96℃/2.5mmHgであり、収率は70%であり、構造式

【0027】

【化11】



M.W 168.23

【0028】で表されるシス-4-オキソ-7-デセナールであることが確認された。

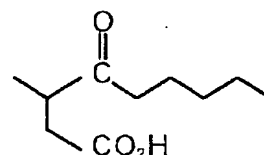
10

【0029】実施例2

構造式

【0030】

【化12】



M.W 186.24

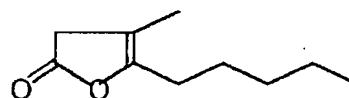
【0031】で表されるケト酸8g (43mmol)、酢酸イソプロペニル8.6g (86mmol)、(±)-(10)-カンファスルホン酸0.2g (0.86mmol) 及びペンタン50mlの混合溶液をフラスコに仕込み、還流下で8時間攪拌した。この混合反応物を飽和食塩水200mlで洗浄し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液200mlで洗浄し、更に飽和食塩水200mlで二回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。次いで有機層から溶媒を留去し、その残渣5.1gから減圧蒸留(bulb-to-bulb)(94~96℃/3mmHg)により構造式

20

30

【0032】

【化13】



M.W 168.23

【0033】で表される3-メチル-3-ノネン-4-オリドを2.89g得た。収率は40%であった。

【0034】上記の3-メチル-3-ノネン-4-オリド3g (17.8mmol) とペンタン40mlとの混合溶液をアルゴン雰囲気下で攪拌し、-30~-35℃の温度範囲を保ちながら、ジイソブチルアルミニウムハイドライドのn-ヘキサン溶液(0.93mol/L)を20~35分かけて143ml (40mmol) 滴下した。滴下終了後、同温度で2時間攪拌した。この反応混合物に5%塩酸溶液約50mlを添加して酸性にし、有機層と水層とに分液した。この有機層を飽和食塩水50mlで洗浄し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液50ml

40

50

(5)

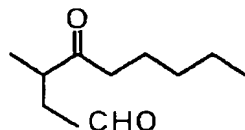
特開平10-45660

7

1で洗浄し、更に飽和食塩水50mlで二回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。次いで有機層から溶媒を留去し、その残渣6.3gから減圧蒸留(bulb-to-bulb)(120~130℃/5~9mmHg)により構造式

【0035】

【化14】



M.W 170.24

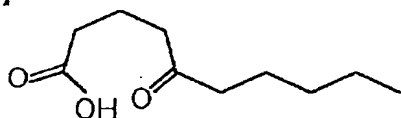
【0036】で表される3-メチル-4-オキソナールを1.75g得た。収率は58%であった。

【0037】実施例3

構造式

【0038】

【化15】

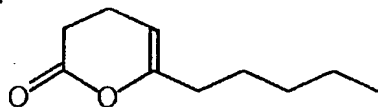


M.W 186.24

【0039】で表される5-ケトデカノイックアシッド158.4g(851mmol)、無水酢酸158.4g(1.55mol)及び塩化アセチル0.1mlの混合溶液をフラスコに仕込み、反応温度100℃で5時間攪拌した。この混合反応物から無水酢酸を留去し、その残渣184.6gから減圧蒸留(94~97℃/4mmHg)により構造式

【0040】

【化16】



M.W 168.23

*

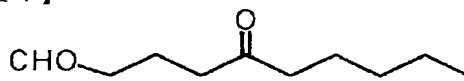
8

*【0041】で表される4-デセン-5-オリドを85g得た。収率は59%であった。

【0042】上記の4-デセン-5-オリド6.73g(40mmol)とペンタン50mlとの混合溶液をアルゴン雰囲気下で攪拌し、-30~-40℃の温度範囲を保ちながら、ジイソブチルアルミニウムハイドライドのn-ヘキサン溶液0.93mol/Lを20~25分かけて143ml(40mmol)滴下した。滴下終了後、同温度で2時間攪拌した。この反応混合物に希塩酸溶液を添加して酸性にし、有機層と水層とに分液した。この有機層を飽和食塩水100mlで二回洗浄し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液100mlで洗浄し、更に飽和食塩水100mlで二回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。次いで有機層から溶媒を留去し、その残渣6.5gから減圧蒸留(bulb-to-bulb)(140~150℃/6.5mmHg)により構造式

【0043】

【化17】



M.W 170.24

【0044】で表される5-オキソデカナールを4.1g得た。収率は60%であった。

【0045】

【発明の効果】本発明の製造方法においては、容易に入手できる不飽和ラクトンから医薬産業、香料産業等において有用な中間体である所望のケトアルデヒドを簡便な操作で高収率で製造することができる。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁶

C 07 C 49/86

// C 07 D 307/32

309/32

識別記号

庁内整理番号

8114-4H

F I

C 07 C 49/86

C 07 D 309/32

307/32

技術表示箇所

E